

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Zur Hippursäureausscheidung nach Miltaun^R

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Rolf Piechotka

aus Flensburg

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Zur Hippursäureausscheidung nach Miltaun^R

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Rolf Piechotka

aus Flensburg

Gedruckt mit der Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Demling

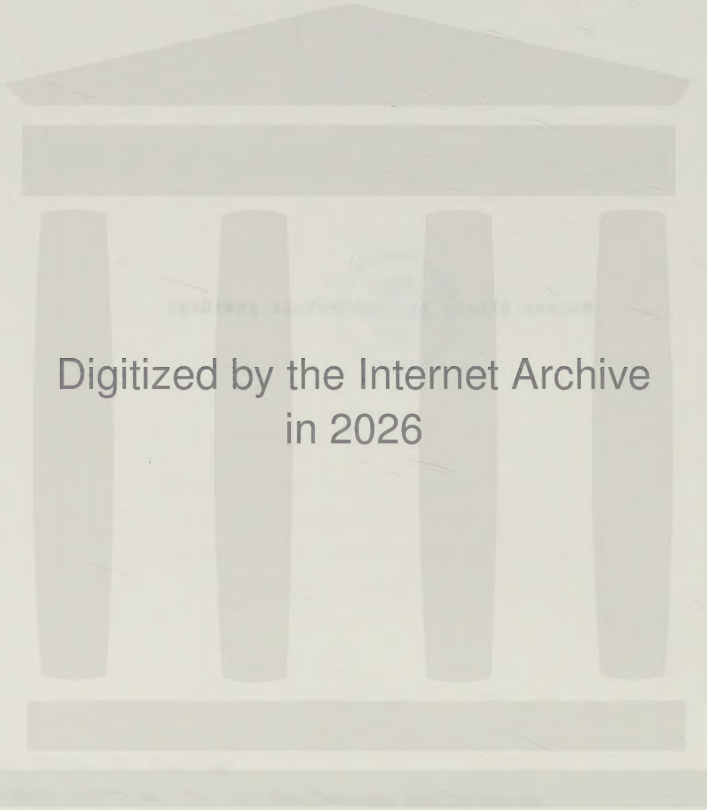
Referent: Prof. Dr. Dr. Geldmacher-von Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 1.10.1973

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Themenstellung und Zielsetzung der Arbeit	2
3.1	Themenstellung	3
3.2	Abgrenzung des Umfangs der Untersuchung	4
4.1	Erkenntnisziele	5
4.2	Methodische und systematische Vorgehensweise der Untersuchung	6
4.3	Erkenntnistheoretische Grundlagen	7
4.4	Empirische Methoden / Datenerhebungsmethoden	8
5	Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet	9
6.1	Thema: ...	10
6.2	Thema: ...	11
7.	Fazit und Ausblick	12
8.	Quellenverzeichnis	13
9.1	Einleitung zur Bibliographie	14
9.1.1	Arbeits- und Forschungsgebiete	15
9.1.2	Methoden	16
9.1.3	Erkenntnistheorie	17
9.1.4	Empirische Methoden / Datenerhebungsmethoden	18
9.1.5	Thema: ...	19



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548408_0109

Disposition

	Seite
1. Einleitung	5
2. Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure	5
2.1 Komponenten	5
2.2 Kopplung von Glycin und Benzoesäure	7
2.3 Syntheseort	7
2.4 Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure	8
2.5 Hippursäure und Benzoylglucuronid	9
2.6 Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen	10
2.7 "Tag-Nacht-Rhythmus"	11
2.8 Exogene und endogene Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen	12
3. Problemstellung	15
4. Eigene Untersuchungen	15
4.1 Vorbereitung der Versuche	15
4.1.1 Auswahl der Versuchsperson	15
4.1.2 Kostplan	16
4.1.3 Versuchstechnik	24
4.1.4 Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure und mit Hippursäure	25
4.1.5 Wahl des Pharmakon	29

	Seite
4.2 Durchführung der Versuche	30
4.2.1 Leerversuch	30
4.2.2 Versuch mit Miltaun ^R	30
4.3 Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse	31
5. Diskussion	42
5.1 Leerversuch	42
5.1.1 Hippursäureausscheidung in mg je Portion Urin	42
5.1.2 Hippursäureausscheidung in mg % je Portion Urin	44
5.1.3 Hippursäureausscheidung in mg pro Tag	44
5.2 Versuch mit Miltaun ^R	44
5.2.1 Hippursäureausscheidung in mg je Portion Urin	44
5.2.2 Hippursäureausscheidung in mg % je Portion Urin	45
5.2.3 Hippursäureausscheidung in mg pro Tag	45
6. Zusammenfassung	46
7. Literaturverzeichnis	49

1. Einleitung

Vor über 140 Jahren - 1829 - gelang es LIEBIG zum ersten Male, Hippursäure aus dem Pferdeharn zu gewinnen.

Die Bedeutung der Hippursäure für den menschlichen Organismus erkannte URE schon 12 Jahre nach ihrer Entdeckung: Ein Koppelungsprodukt, vom Körper synthetisiert aus Benzoesäure und Glycin, im Sinne einer Entgiftungsreaktion.

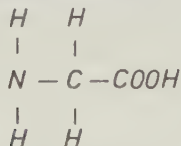
Die Ergebnisse von Tierversuchen und von Versuchen am Menschen ließen in der Folgezeit die komplexe Stellung der Hippursäure im Organismus erkennen. Ort und Vorgang der chemischen Synthese sowie individuelle physiologische Einflußgrößen auf die Ausscheidung werden diskutiert. In letzter Zeit sind Nachforschungen über den Einfluß endogener und exogener Faktoren auf die Hippursäureausscheidung, wie beispielsweise Pharmaka, in den Vordergrund gerückt.

Zu diesen aktuellen Fragen liegen - selbst wenn man sich auf Versuche beim Menschen beschränkt - eine Vielzahl teils sich widersprechender Forschungsergebnisse vor. In ihrer Gesamtheit vermitteln sie von der Hippursäureausscheidung ein Bild, das noch durch weitere Untersuchungen einer Vervollständigung bedarf.

2. Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure

2.1 Komponenten

Glykokoll (Glycin)

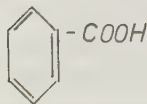


Glykokoll, welches die Organe zur Entgiftung von Benzoesäure beanspruchen, ist eine nicht essentielle Aminosäure, die in geringer Konzentration frei im Blut, in Geweben und Organen

vorkommt. Sie kann vom Organismus aus Zwischenprodukten des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels synthetisiert oder durch hydrolytische Freisetzung aus gespeicherten Proteinen gewonnen werden. (STRUWE 1953, LOWE and WILLIAMS 1965, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1967, GARFINKEL und LAJTHA 1963). Als Hauptbildungsweg wird die Umwandlung verwandter Aminosäuren wie Serin und Threonin angenommen (WEBB und Mitarbeiter 1966, STROHMEYER und KLINGMÜLLER 1964). Da die Leber in einer bestimmten Zeiteinheit nur begrenzte Glykokoll-Mengen bereitstellen kann, (im Mittel 2 mM/Std. und 100 g Körpergewicht), ist der Glycinvorrat beschränkt (ALMQUIST 1953, STRUWE 1953, LANG 1960).

Die Glykokoll-Konzentration in der Leber ist abhängig von ihrem Funktions- und Ernährungszustand.

Benzoessäure

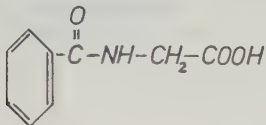


Durch vegetabilische Bestandteile der Nahrung gelangt Benzoesäure wahrscheinlich über eine nicht aromatische Vorstufe, die Chinasäure, in den Organismus. Außerdem wird sie durch Speisen, die mit Benzoesäure oder Parahydroxybenzoesäure konserviert sind, aufgenommen (DERACHE et GOURDON 1963, VAN SUMERE und Mitarbeiter 1969, MÖLLER 1961). Fäulnisvorgänge im Darm (STRUWE 1953), fermentative Prozesse (VOLLGRAFF 1967) und der Eiweiß-Stoffwechsel liefern kleinere Mengen Denzoessäure (VOLLGRAFF 1967, LANG 1960, BERNHARD und Mitarbeiter 1955). In höheren Dosen ist Benzoesäure toxisch, sie wird nicht gespeichert (LANG 1960), normalerweise rasch resorbiert (VOGEL und Mitarbeiter 1966, SCHANKER und Mitarbeiter 1958), und nach Konjugation mit Glykokoll entgiftet als Hippursäure ausgeschieden.

Über die toxische Dosis beim Menschen werden unterschiedliche Angaben gemacht: Sie liegen im Bereich von 5,7 g bis 33 g Benzoesäure (KADELBURG 1971).

2.2 Kopplung von Glycin und Benzoesäure

Ergebnis der Kopplung von Glycin und Benzoesäure ist eine säureamidartige Verbindung - die Hippursäure.



Die Reaktion ist ein O_2 -verbrauchender, fermentativer Vorgang, der endotherm abläuft (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1954). Die dafür benötigte Energie wird aus dem oxydativen Abbau der Brenztraubensäure gewonnen, in Form von ATP gebunden, gespeichert, bei Bedarf durch Spaltung freigesetzt und kann so auf das System, welches die Kopplung vollzieht, übertragen werden (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956, ANONIMUS 1968).

2.3 Syntheseort

Beim Menschen gilt es als gesichert, daß Hippursäure in der Niere synthetisiert wird - wahrscheinlich auch in der Leber (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, DESPOPOULUS 1966). Wie COHEN und MC GILVER 1946 an Rattenversuchen zeigten, wird ausschließlich in diesen beiden Organen Glykokoll und Aminobenzoesäure in Aminohippursäure verwandelt, wobei die Niere eine 2,5 - 3 mal größere Aktivität als die Leber aufwies. Die Beteiligung der Leber am Synthesevorgang ist ziemlich sicher - Mitochondrien werden als verantwortliche Zellstruktur angenommen (STRUWE 1953, VOLLGRAFF 1967, JOHANNSEN und Mitarbeiter 1962, LA DOU und Mitarbeiter 1962, LANG 1960). Für diesen Syntheseort spricht, daß hier auch der bio-

logische Prozeß der Atmungskette abläuft. Er gilt als Energiespender für die Kopplung von Glycin und Benzoesäure. Es steht fest, daß die Leber als einziges Organ die Entgiftungsprozesse unabhängig durchführt, während die Niere auf die Glykokollzufuhr durch die Leber angewiesen ist.

2.4 Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure

Die Hippursäure ($C_6H_5 - CO - NH - CH_2 - COOH$) weist folgende Eigenschaften auf:

<u>Schmelzpunkt:</u>	187,5°C (189-190°C)
<u>Dichte:</u>	1,371 bei 20°C, bezogen auf Wasser von +4°C
<u>Brechungsindex:</u>	$n_D = 1,535$ (1,592, 1,760) D = gelbe Natriumlinie 0,589

Löslichkeit:

leichtlöslich:	in heißem Wasser
löslich:	in heißem Alkohol
wenig löslich:	in kaltem Wasser und kaltem Alkohol
unlöslich:	in Benzol, Petroläther, Schwefelkohlenstoff

in 100 ml Chloroform	lösen sich 0,11 g Hippursäure
in 100 ml Äther	lösen sich 0,25 g Hippursäure
in 100 ml Wasser	lösen sich 0,33 g Hippursäure (Wassertemperatur 20°C)

<u>Salze:</u>	Ag-, Cu-, Pb-Salze in H_2O schwer löslich Fe(III)-salz unlöslich
---------------	--

<u>Molekulargewicht:</u>	179,17
<u>Ionisationskonstante:</u>	$2,3 \times 10^{-4}$

(RÖMPP 1966, RAUEN 1956, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, HALLMANN 1966, TEUCHY und VAN SUMERE 1969, WEISS 1970).

2.5 Hippursäure und Benzoylglucuronid

Der Organismus kann bis zu einer gewissen Grenze unphysiologisch hohe Benzoesäuremengen entgiften (STRUWE 1953).

Verschiedene Autoren berichten von 90 % bis 95 % Hippursäure - entgifteter Benzoesäure. (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1957, LA DOU und Mitarbeiter 1962).

1970 wiesen BRIDGES und Mitarbeiter durch Tracing mit C ¹⁴ markierter Benzoesäure nach, daß 1 mg/kg Körpergewicht Benzoesäure in 12 Stunden zu 100 % in Hippursäure umgewandelt wird. Da diese Versuche nur an zwei Personen durchgeführt wurden, haben sie keine allgemeingültige Aussagekraft.

Dagegen stellten BRIDGES und Mitarbeiter im Tierversuch fest, daß bei hohen Gaben von Benzoesäure (z.B. 50 mg/kg bei Schwein, Hund u.a.) nach 24 Stunden neben 80 % Hippursäure auch 20 % Benzoesäure-Glucuronid sowie freie Benzoesäure ausgeschieden wurden.

In Versuchen am Menschen ermittelte SCHACHTER 1957 nach Natriumbenzoatgaben von 1 g - 10 g per os, daß die Benzoesäure-Glucuronsäure-Verbindung bei der Gesamtausscheidung einen prozentualen Anstieg von 0,4 % auf 3 % zu verzeichnen hatte.

G. SCHMIDT hat 1956 unter Mitwirkung von WALZ und DEISEL nach therapeutischer Adalinaufnahme Harnuntersuchungen durchgeführt. -

WALZ führte Untersuchungen mit Hilfe der
Mikro- und Vakuum-Sublimation
Papierchromatographie
Spektrophotometrie
Kristallographie

nach Adalinaufnahme durch. Hierbei stellte er in menschlichen Harn eine vermehrte Benzoesäureausscheidung fest. - DEISEL hingegen fand unter Verwendung einer Modifikation der von WALZ angegebenen Methode (Atherausschüttelung des angesäuerten Urins und Trennung der Extraktreste mit-

tels Vakuumsublimation) bei seinen Versuchen - außer bei Erhitzung der Hippursäure - keine Benzoesäure.

(Nähere Angaben: Siehe G. SCHMIDT 1956).

In Übereinstimmung mit DEISEL stehen die Untersuchungsergebnisse von H. ZIENER (1971), der in frischen Harnproben keine Benzoesäure nachweisen konnte.

Folgende Verfahren wurden von ihm dabei angewandt:

UV-Spektroskopie

IR-Spektroskopie

Dünnschichtchromatographie

Die Chromatographie wurde ausgeführt auf Fertigplatten der Firma WOELM SiO₂ F 254/366 mit einem speziell entwickelten Laufmittel bestehend aus:

80 ml Chloroform

20 ml Cyclohexan

10 ml Eisessig

(H. ZIENER 1971)

Mit dieser Methode ist es möglich, im Gegensatz zur Papierchromatographie nach SCHMIDT (1956) (Papier: Schleicher und Schüll Nr. 2043 B. - Laufmittel: Butanol-Ammoniak nach ALGERI und WALTER), Hippursäure und Benzoesäure sehr gut zu trennen. Während bei der Papierchromatographie die R_f -Werte (Benzoesäure: 0,37; Hippursäure: 0,19) nahe beieinanderliegen, sind sie im ZIENERSCHEN System sehr viel unterschiedlicher (Benzoesäure: 0,79; Hippursäure: 0,22), so daß eine sichere Differenzierung möglich ist.

2.6 Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen

Die von verschiedenen Autoren angegebenen Werte über die tägliche normale Hippursäureausscheidung weisen erhebliche

Differenzen auf:

BÖHMER und Mitarbeiter 1933:	Tagesmittelwert 0,1 - 1,0 g
LANG und LEHNARTZ 1953:	Tagesmittelwert 0,7 g
FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1957:	Tagesmittelwert 0,7 g
VAN SUMERE und Mitarbeiter 1969:	Tagesmittelwert 0,392 g.

CAMIEN und Mitarbeiter 1959:	Durchschnitt	3,3 $\mu\text{M/ml}$
PAGNOTTO und LIEBERMANN 1967:	Durchschnitt	0,8 g/l
IKEDA und OHTSUJI 1969:	Durchschnitt	301 mg/l
		398 mg/l

Ziemlich einheitlich hingegen sind die Angaben über die Maximalausscheidung unter normalen physiologischen Verhältnissen:

Maximalausscheidung (physiolog.) = 1 g/die
(KADELBURG 1971)

Als maximal mögliche Hippursäureausscheidung unter unphysiologischen Bedingungen wird der Wert von 1 g je Stunde angegeben (SCHACHTER 1957).

2.7

"Tag- und Nachtrhythmus"

Es gibt nur wenige Angaben über ein alternierendes Detoxikationsvermögen von Leber und Niere im Sinne eines "Tag-Nacht-Rhythmus", was sich in unterschiedlichen Hippursäurewerten widerspiegeln könnte.

1950 beschrieb GEORGI einen 24-stündigen Rhythmus der Entgiftungsfähigkeit, wobei zwischen 23.00 Uhr und 03.00 Uhr die Hippursäureausscheidung erniedrigt war. Er stellte bei klinisch gesunden Menschen signifikante Unterschiede zwischen Tages- und Nachtwerten fest: Ein "Funktionsrhythmus des Entgiftungsvermögens", dessen Auftreten bis heute noch nicht erklärt werden kann. -

Über einen "Wach-Schlaf-Rhythmus", der vielleicht in einer bestimmten Korrelation zur ausgeschiedenen Hippursäuremenge steht, liegen keine Angaben vor.

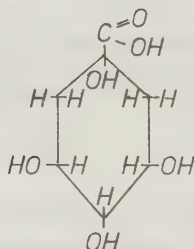
2.8 Exogene und endogene Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen

Bei den exogenen Faktoren nehmen Nahrungsmittel die entscheidende Stellung ein.

Man unterscheidet hier danach, ob bei ihnen der Vorläufer für die Hippursäurevermehrung bekannt oder unbekannt ist.

Jede dieser beiden Gruppen läßt sich wieder danach unterteilen, ob sie beim Abbau im Stoffwechsel Benzoesäure oder Glycin liefert.

Chinasäure, die in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln enthalten ist, wird als Hauptursache für eine erhöhte Hippursäureausscheidung angesehen.



Sie ist eine 1,3,4,5-Tetrahydroxy-cyclohexancarbonsäure, die in den Pflanzen nur in der L-Form vorkommt.

Durch Aromatisierung und Dehydrierung wird sie im menschlichen Organismus in Benzoesäure umgewandelt; diese wiederum wird nach erfolgter Kopplung mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden (BERNHARD und Mitarbeiter 1955).

Die Aromatisierung der Chinasäure soll von Darmbakterien vollzogen werden (BODEL und Mitarbeiter 1959; WILLIAMS 1959; BRIDGES und MITARBEITER 1970).

1960 wiesen COTRAN und Mitarbeiter nach, daß Darmbakterien am Umwandlungsprozeß der Chinasäure beteiligt sind: Durch Neomycingaben, die eine Vermehrung der Darmbakterien bei der Versuchsperson unmöglich machten, fiel der durch Chinasäuregaben zuvor erzielte Hippursäurespiegel rapide auf das Niveau des Kontrollwertes (Leerversuch ohne Chinasäure) oder noch tiefer ab, obwohl weiter Chinasäure eingenommen wurde.

Andere exogene Benzoessäurelieferanten sind aromatische Bestandteile aus Gemüse.

Die Aufnahme von glycinreichen Proteinen, Elastin und Gelatine forciert ebenfalls die Hippursäuresynthese.

Pharmaka können organische Stoffwechselvorgänge beeinflussen - ob und in welchem Ausmaß sie Einfluß auf die Hippursäuresynthese bzw. Ausscheidung haben, ist noch nicht vollständig geklärt.

WALZ stellte fest, daß nach Adalinaufnahme im menschlichen Harn immer vermehrt Benzoessäure zu finden ist. Seinen Angaben zufolge kommt neben Hippursäure freie Benzoessäure im Urin in stark wechselnden Mengen vor.

SCHMIDT diskutiert eine Benzoessäurevermehrung im Urin auch nach Einnahme von Cliradon^R. -

Verschiedene andere Autoren (LA DOU und Mitarbeiter 1962, JOHANNSEN und Mitarbeiter 1962, VOLLGRAFF 1967 u.a.) fordern bei der Durchführung des Quick-Tests vor Testbeginn ein mehrtägiges medikamentenfreies Intervall. Sie vermuten erhebliche Einflüsse von dieser Seite, die sich nicht nur auf die allgemein bekannte Wirkung von Salicylsäurepräparaten (Hippursäure-bildend) beschränken. -

Im Widerspruch zu den Ergebnissen von WALZ stehen die Angaben von DEISEL, der außer bei Erhitzung niemals Benzoesäure im Harn nach Adalineinnahme nachgewiesen hat.

Auch ZIENER untersuchte 30 frische menschliche Harnproben, ohne mittels der bereits angegebenen Methoden Benzoesäure zu finden.

Zu den endogenen Faktoren gehören beispielsweise Stoffwechselerkrankungen, Resorptionsstörungen, Parenchymschäden, aber auch andere Allgemeinerkrankungen, die Funktionsveränderungen oder -störungen im menschlichen Organismus - insbesondere an Leber und Niere - hervorrufen. Sie können somit die Hippursäureausscheidung beeinflussen.

Bei der experimentellen Bestimmung der "normalen" Hippursäurewerte müssen bei dem Probanden diese Faktoren ausgeschaltet sein, da es sonst zur Verfälschung der Ergebnisse kommen kann. Die Versuchsperson muß klinisch gesund sein und darf insbesondere nicht folgende Krankheiten aufweisen:

Leber- und Nierenschäden:	Sie beeinträchtigen die Glycinmobilisation, die Paarung von Benzoesäure und Glykokoll, sowie die Synthese der Hippursäure.
---------------------------	--

Hyperthyreoidismus

Encephalomyelitis disseminata

Schizophrenie

Anämie (speziell - perniziöse Anämie).

Außerdem darf der Proband nicht leicht erregbar sein:

Starke psychische Erregung stimuliert die Hippursäureproduktion, so daß die Hippursäuremenge im Urin bei furchtsamen Personen grundsätzlich höher ist, als bei weniger ängstlichen (LA DOU und Mitarbeiter 1962, GEORGI 1950, KADELBURG 1971).

3. Problemstellung

Die vorliegende Arbeit hat es sich zur Aufgabe gemacht, zunächst die Normalwerte der Hippursäureausscheidung bei einer Versuchsperson über einen Zeitraum von 12 Tagen zu bestimmen. -

In einer 2. Untersuchung ermittelt sie den Einfluß eines Pharmakon (in diesem Falle den Tranquilizier Miltaun^R (Meprobat)) auf die Ausscheidung der Hippursäure bei derselben Versuchsperson.

Ferner soll eruiert werden, ob ein "Wach-Schlaf-Rhythmus" bzw. "Tag-Nacht-Rhythmus" für die Ausscheidung der Hippursäure besteht.

4. Eigene Untersuchungen

4.1 Vorbereitung der Versuche

4.1.1 Auswahl der Versuchsperson

Bei den Eigenuntersuchungen müssen endogene Faktoren, welche auf die Hippursäuresynthese oder -ausscheidung in irgendeiner Weise Einfluß haben, ausgeschaltet werden. Der Proband muß gesund sein.

Wie schon oben erwähnt, dürfen bei ihm vor allem ganz bestimmte Krankheiten nicht vorliegen. (Näheres darüber siehe bei "Exogene und endogene Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen").

Der Autor (Alter: 23 Jahre, Körpergewicht: 64 kg, Größe: 174 cm) erfüllte diese Bedingungen.

4.1.2 Kostplan

Da die exogene Benzoesäurezufuhr vorwiegend über die Nahrungsaufnahme erfolgt, wurde während des gesamten Versuchsablaufs die von der Versuchsperson aufgenommene Nahrung in den folgenden Tabellen 1 und 2 erfaßt.

Tabelle 1 Nahrungsaufnahme während des Leerversuchs

Versuchsperson: ♂ Gewicht: 64 kg
Alter: 23 J.

Leerversuch:

Frühstück	Mittagessen	Abendbrot
<u>23.3.1971</u>		
2 Tassen Bohnenkaffee,	1 Matjesfilet mit	0,3 l Bier, 1 Tasse
1 Scheibe Graubrot,	Zwiebeln, 1 Gurke,	Tee mit Rum, 1 Ei,
Margarine, Fleischsa-	2 Tomaten, Kartof-	1 1/2 Schnitten Voll-
lat, Bienenhonig,	feln, 0,3 l Bier,	kornbrot, Margarine,
2 Kekse.	1 Tasse Bohnenkaffee.	roher Schinken, Thun-
		fischsalat, 2 Gewürz-
		gurken.
<u>24.3.1971</u>		
2 1/2 Tassen Bohnen-	1/2 Hähnchen, Pommes	1 Glas Milch, 1,1 l
kaffee, Sahne,	frites, 0,5 l Bier	Bier, 1 1/2 Scheiben
1 Scheibe Graubrot,		Schwarzbrot, Margari-
Margarine, Fleisch-		ne, Seelachs, Stadt-
salat, Bienenhonig,		wurst, Leberwurst,
3 Kekse.		Puſtasalat, 1 Gewürz-
		gurke, 1/2 Apfel,
		1/2 Apfelsine.

Versuchsperson: ♂

Gewicht: 64 kg

Alter: 23 J.

Leerversuch:

Frühstück

Mittagessen

Abendbrot

25.3.1971

2 1/2 Tassen Bohnenkaffee, Sahne,
1 1/2 Scheiben Graubrot, Margarine,
Fleischsalat,
Bienenhonig.

0,3 l Bier, gegrilltes Fleisch, 1 Tomate, Pilze, Pommes frites, 1 Tasse Bohnenkaffee.

1 Tasse Milch, 2 Tassen Tee, Zucker, Sahne, 1 Ei, 1 1/2 Scheiben Schwarzbrot, Margarine, Quark, Paprikasalat, Leberwurst, Krautsalat, 1 Gewürzgurke.

26.3.1971

2 1/2 Tassen Bohnenkaffee, Sahne,
1 1/2 Scheiben Graubrot, Margarine,
Bienenhonig, Paprikasalat.

1 Heringsfilet mit Zwiebeln, Tomaten, Gurken, Majonäse, Kartoffeln, 1 Tasse Bohnenkaffee, 0,3 l Bier, 1 Eis mit Erdbeeren.

2 1/2 Tassen Tee, 3 cl Rum, Zucker, Sahne, 2 Scheiben Schwarzbrot, Margarine, Käse, 2 Tomaten, 100 g Sprossen, Weintrauben, 0,8 l Bier.

27.3.1971

2 Tassen Bohnenkaffee, Sahne, 1 Scheibe Graubrot, Geflügelsalat, Bienenhonig, Quarkspeise.

3 Bratwürste, Kraut, 1 Scheibe Graubrot, 0,5 l Bier, 1 Banane.

0,5 l Bier, 1 1/2 Scheiben Schwarzbrot, 1 Rollmops, 1 Scheibe gekochter Schinken, Frischkäse, 1 Tomate, Käse.

Versuchsperson: ♂

Gewicht: 64 kg

Alter: 23 J.

Leerversuch:

Frühstück

Mittagessen

Abendbrot

28.3.1971

3 Tassen Bohnenkaffee, 1 Tasse Kaffee,
Sahne, 3 Mohrenköpfe, 6 Kekse.
1 Scheibe Graubrot,
Geflügelsalat, Bienen-
honig.

0,75 l Bier, 1 Scheibe
Schwarzbrot, 1 Roll-
mops, Margarine, Käse,
Quark, Rindfleisch.

29.3.1971

2 Tassen Bohnenkaffee, 1 Rindersteak,
Sahne, 1 Scheibe Grau- Champignons, Roh-
brot, Margarine, Marme- kostsalat, Schinken,
lade, Bienenhonig. 0,5 l Bier,
3 Bratwürste, Kraut,
1 Brötchen, 1 Tasse
Bohnenkaffee.

1/2 Hähnchen, 0,7 l
Bier, 0,4 l Beeren-
wein, 1/2 Birne.

30.3.1971

2 Tassen Bohnenkaffee, 1 Matjesfilet, 1 Gur-
Sahne, 1 Scheibe Grau- ke, Zwiebeln, 1 Toma-
brot, Margarine, Buda- te, Majonäse, 0,25 l
pester Salat, 4 Prali- Bier, 1 Tasse Bohnen-
nen. kaffee, Sahne, 0,2 l
Cola.

0,5 l Bier, 1 Brat-
rollmops, 1 Scheibe
Schwarzbrot, Margari-
ne, 1 Scheibe Wurst.

Versuchsperson: ♂

Gewicht: 64 kg

Alter: 23 J.

Leerversuch:

Frühstück

Mittagessen

Abendbrot

31.3.1971

2 Tassen Bohnenkaffee,
Sahne, 1 Scheibe Graubrot,
Margarine,
Fleischsalat,
1 Joghurt, Zucker.

1 Omelett, 1 Gewürzgurke,
Salat, 0,25 l Bier, 1 Tasse
Bohnenkaffee, Sahne.

1 1/2 Scheiben Schwarzbrot,
Margarine, 1 Stück Räucher-
aal, Quark, 1 Gurke,
5 Radieschen, 1 Banane,
0,75 l Weißwein,
Salzgebäck.

1.4.1971

1 1/2 Tassen Bohnenkaffee,
Sahne,
1 Scheibe Graubrot,
Margarine, Budapest-
Salat, 2 Kekse.

Mockturtlesuppe,
1/2 Scheibe Graubrot,
0,5 l Bier, 1 Birne,
Birnenkompott.

1 1/2 Scheiben Schwarzbrot,
Margarine,
Gehacktes, Zwiebeln,
Käse, geräucherter
Rotbarsch, 1 Gurke,
1,5 l Starkbier,
0,3 l Beerenwein.

2.4.1971

2 Tassen Bohnenkaffee,
Sahne, 1 1/2 Scheiben
Graubrot, Margarine,
Marmelade, Kekse,
Sprudel.

Suppe, 1 Würstchen,
1 Scheibe Graubrot,
Aprikosenkompott.

0,5 l Bier, 1 1/2 Scheiben
Schwarzbrot,
Margarine, Bierschinken,
Matjessalat,
Käse, Spargel, rohe
Wurzeln, 0,5 l Beeren-
wein.

Versuchsperson: ♂

Gewicht: 64 kg

Alter: 23 J.

Leerversuch:

Frühstück	Mittagessen	Abendbrot
<u>3.4.1971</u>		
2 Tassen Bohnenkaffee, Sahne, 1 1/2 Scheiben Graubrot, Margarine, Fleischsalat, 1 Wur- zel.	2 Bratwürste, 1 Bröt- chen, 1 Tasse Bohnen- kaffee, Sahne, 1 Stück Erdbeertorte.	1 Lendensteak, Champi- gnons, Bratkartoffeln, Zwiebeln, Endivien-, Bohnen-, Möhrensalat, 0,4 l Weißwein, 0,9 l Bier.
 <u>4.4.1971</u>		
2 Tassen Bohnenkaffee, Sahne, 1 1/2 Scheiben Schwarzbrot, Margari- ne, Marmelade.	1/2 Brathähnchen, 0,5 l Bier, 1 Tasse Kaffee, Sahne.	1 Scheibe Schwarzbrot, Margarine, Heringssa- lat, Käse, 2 Tomaten, 0,3 l Bier, 2 Glas Sprudel mit Rum.

Tabelle 2 Nahrungsaufnahme während des Versuchs mit
Miltaun ^R

Versuchsperson: ♂

Gewicht: 64 kg

Alter: 23 J.

Versuch mit Miltaun ^R

<u>Frühstück</u>	<u>Mittagessen</u>	<u>Abendbrot</u>
<u>18.4.1971</u>		
2 Tassen Bohnenkaffee, Sahne, 1 Brötchen, Butter, Marmelade, 1 Joghurt, Zucker.	2 Eier, Salz, 1 Schei- be Schwarzbrot, Marga- rine, Cervelatwurst, 1 Scheibe Graubrot, 2 Äpfel.	Mockturtlesuppe, 0,3 l Bier, 1/2 Schei- be Schwarzbrot, roher Schinken, 2 cl Rum.
<u>19.4.1971</u>		
1 1/2 Scheiben Schwarz- brot, Margarine, Zuk- ker, 2 Tassen Bohnen- kaffee, Sahne.	Tomatensuppe mit Nu- deln, Bohnensalat, Kartoffelsalat, 1 Hühnerkeule, 0,2 l Cola.	Mockturtlesuppe, 1 Scheibe Schwarzbrot, roher Schinken, 1,5 l Bier.
<u>20.4.1971</u>		
2 Tassen Bohnenkaffee, Milch, 1 1/2 Scheiben Schwarzbrot, Marmelade	2 Bratwürste, Senf, 1 Brötchen.	2 Scheiben Schwarz- brot, Käse, Schinken, 1 Apfel.
<u>09.10 Miltaun</u> ^R		
1 Drag. = 400 mg.		

Versuchsperson: ♂

Gewicht: 64 kg

Alter: 23 J.

Versuch mit Miltaun ^R

Frühstück	Mittagessen	Abendbrot
<u>21.4.1971</u>		
1 1/2 Tassen Bohnenkaffee, 1 1/2 Brötchen, Margarine, Marmelade.	Suppe, 1 Roulade, Kartoffelbrei, Salat, Bohnen, 1 Eis mit Sahne.	2 Glas Milch, Schinken, 1/2 Brötchen, Margarine, 1 Scheibe Käse, 1 Hering in Senfsoße, 1 Apfel, 1 Apfelsine, 1 l Bier.
 <u>22.4.1971</u>		
1 1/2 Brötchen, Margarine, Marmelade, 2 Tassen Bohnenkaffee, Sahne.	Rindfleisch, Suppe, Reis, Salat, 1 Eis.	1 1/2 Scheiben Schwarzbrot, Margarine, Cervelatwurst, Schinken, Käse, 1 Heringsfilet, 1,5 l Bier, 3 cl Rum.
 <u>23.4.1971</u>		
1 1/2 Tassen Bohnenkaffee, 1 1/2 Scheiben Schwarzbrot, Margarine, Marmelade, Joghurt.	Tomatensuppe, Kartoffelbrei, Fisch, Salat, 1 Eis.	1 1/2 Scheiben Schwarzbrot, Margarine, Schinken, Käse, Fleischsalat, Cervelatwurst, 1 Rettich, 0,5 l Bier, 2 l Weißwein.

Versuchsperson: ♂

Gewicht: 64 kg

Alter: 23 J.

Versuch mit Miltaun ^R

Frühstück

Mittagessen

Abendbrot

24.4.1971

1 1/2 Glas Buttermilch,	1 Kotelett, Kartoffeln, 1 Ei, 0,5 l Bier,	
2 Tassen Bohnenkaffee,	Salat, 2 Tassen Bohnen-	1 Rettich, 1 1/2
1 Scheibe Schwarzbrot,	kaffee, 4 Kekse, 1 Glas Scheiben Schwarzbrot,	
Margarine, Marmelade,	Apfelsaft.	Margarine, Cervelat-
1 Joghurt.		wurst, Fleischsalat,
		Käse.

25.4.1971

1 1/2 Scheiben Schwarz-	1/2 Brathähnchen,	1 Ei, 1 1/2 Scheiben
brot, Margarine,	0,5 l Bier, 3 Tassen	Schwarzbrot, Margari-
Fleischsalat, 2 Tassen	Bohnenkaffee, 1 Stück	ne, Käse, 1 Herings-
Bohnenkaffee.	Kirschtorte.	filet, 2 Gewürzgur-
		ken, 1,8 l Bier.

26.4.1971

2 Tassen Bohnenkaffee,	Schweinskäse, 1 Spie-	100 g Sprossen,
1 1/2 Scheiben Schwarz-	gelei, Kartoffelbrei,	1 1/2 Scheiben
brot, Margarine, Marme-	Salat, 0,5 l Butter-	Schwarzbrot, Margari-
lade.	milch.	ne, roher Schinken,
		Cervelatwurst, 1 Ret-
		tich, 1 Schiller-
		locke, 1 l Bier.

27.4.1971

2 Tassen Bohnenkaffee,	1 Tasse Bohnenkaffee,	1 1/2 Scheiben
1 1/2 Scheiben Schwarz-	2 Negerküsse, 1 Wind-	Schwarzbrot, Margari-
brot, Margarine, Zuk-	beutel, 1 Stück Nuß-	ne, roher Schinken,
ker, 1 Joghurt.	kuchen.	Cervelatwurst, 1 Ret-
		tich, Leberwurst,
		1 l Bier.

4.1.3 Versuchstechnik

Folgende Arbeitsgänge müssen vollzogen werden:

Frischer Urin wird sofort mit 20 %-iger Weinsäure auf pH 2-3 angesäuert und gekühlt.

25 ml jeder Harnportion werden dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. - Dieser Ätherextrakt, mit 2-3 Teelöffeln Natriumsulfat entwässert, wird filtriert und im Wasserbad vorsichtig abgedampft, bis ein rötlich-brauner Extrakt am Boden des zum Verdampfen verwendeten Gefäßes übrig bleibt.

Auflösen des Extraktes mit 1 ml Alkohol und Auftragen von 0,04 ml der Lösung auf eine Kieselgel-Platte (Firma WOELM SiO₂ F 254/366).

Die Platte wird in ein Laufmittelgemisch nach ZIENER (80 ml Chloroform, 20 ml Cyclohexan, 10 ml Eisessig) gestellt, wo sich die Substanzen in ca. 1 1/2 Stunden auf-trennen (Laufhöhe: ca. 14 cm).

Unter einer UV-Lampe erkennt man nach der Entwicklung auf der Platte verschiedene Absorptionen, von denen diejenigen mit dem R_f-Wert von 0,22 markiert werden. Sodann erfolgt das Abkratzen und Lösen der Substanz in Boratpuffer (pH ≈ 9,5). (15 Minuten einwirken lassen und zentrifugieren).

Spektrophotometrische Untersuchung:

1. Messung: Die klare überstehende Flüssigkeit wird in einer Quarzküvette im Vergleich zu Boratpuffer zur Messung herangezogen. - Ein selbstregistrierendes Spektralphotometer (Modell: Beckman DK 2) nimmt die Absorptionskurve im Wellenlängenbereich von 220 - 360 nm auf. Das Maximum der Kurve liegt bei 224 nm.
2. Messung: Man versetzt die in der Küvette befindliche Flüssigkeit mit zwei kleinen Tropfen frischer konzentrierter NaOH. - Gut durchschütteln und abwarten, bis die leicht getrübbte Lösung wieder klar ist ($\text{pH} \approx 14$). Anschließend wird die Absorptionskurve aufgenommen. Bei ihr ist kein Maximum erkennbar.
3. Messung: Sie erfolgt im sauren Milieu: Zugabe von sechs Tropfen konzentrierter H_2SO_4 zu der oben erwähnten Flüssigkeit ($\text{pH} \approx 1$). Prüfen mit Indikatorpapier! Sodann wird die Absorptionskurve geschrieben, deren Maximum sich bei 224 nm befindet.

Die quantitative Bestimmung erfolgte auf Grund des Absorptionsmaximums der Hippursäure in Boratpuffer ($\text{pH} \approx 9,5$) unter Verwendung einer Eichkurve.

4.1.4 Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure und mit Hippursäure

Um die Brauchbarkeit des beschriebenen Verfahrens zu testen, wurden Wiederfindungsversuche mit hinzugesetzter Benzoesäure und Hippursäure durchgeführt.

Vorgang:

Eine festgesetzte Menge Benzoesäure wird zu 25 ml Urin hinzugefügt. Aufarbeiten des Urins nach oben beschriebener Versuchstechnik und Bestimmung der Hippur- und Benzoesäuremenge in den 25 ml Harn.

Zu 25 ml Urin der gleichen Einzelportion werden 50 % der zuvor ermittelten Menge Hippursäure zugesetzt.

Wiederholte Bestimmung der Hippursäuremenge nach dem auf S. 24 beschriebenen Verfahren.

Um die Verluste bei den Wiederfindungsversuchen möglichst klein zu halten, ist es notwendig, während der zahlreichen Arbeitsgänge Fehlerquellen auszuschalten. Folgendes muß besonders beachtet werden:

Der Urin muß wenigstens 3-4 mal mit Äther ausgeschüttelt werden. (Ein mehrmaliges Ausschütteln darüber hinaus bringt jedoch keine besseren Ergebnisse). - Das Extraktionsmittel muß in einem relativ kleinen Schälchen abgedampft werden, um Verluste an großen Glasoberflächen zu vermeiden. -

Der Extraktückstand sollte nicht über mehrere Stunden stehen gelassen werden. -

Das Entwickeln der Platte sollte über ca. eine $3/4$ Stunde erfolgen! - Längeres Entwickeln verschlechtert die Wiederfindungsergebnisse erheblich. -

Die zur Messung herangezogene Fraktion soll in kleinen Mengen Boratpuffer (2 ml) eluiert werden (größere Konzentration).

Die Tabellen 3 und 4 zeigen, welche Ergebnisse mit der beschriebenen Versuchstechnik erzielt wurden:

Tabelle 3 Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure

Benzoesäure		% der hinzugefügten Benzoesäure wieder- gefunden
hinzugefügt	wiedergefunden	
140 µg	79,8 µg	57 %
100 µg	64,8 µg	64,8 %
100 µg	70 µg	70 %
60 µg	54 µg	90 %
30 µg	20 µg	66,6 %
20 µg	13,95 µg	69,8 %
20 µg	16,9 µg	84,5 %
20 µg	17 µg	85 %

Ergebnis: Im Mittel wurden 73,5 % der zugefügten Benzoesäuremenge wiedergefunden.

Tabelle 4 Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

Hippursäure		% der hinzugefügten Hippursäure wieder- gefunden
hinzugefügt	wiedergefunden	
9 625 µg	7 285 µg	76 %
1 100 µg	700 µg	64 %
13 500 µg	9 800 µg	73 %
14 100 µg	9 700 µg	69 %
15 600 µg	12 800 µg	82 %
4 050 µg	2 900 µg	72 %

Ergebnis: Im Mittel wurden 72,7 % der zugefügten
Hippursäuremenge wiedergefunden.

Weitere Versuchsreihen ergaben, daß mit dem UV-Spektro-
graphen die Nachweisgrenze von Benzoesäure bei einem Grenz-
wert von 6,7 µg/ml liegt.

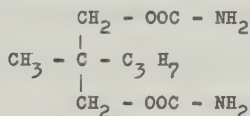
Geringere Benzoesäuremengen unter diesem Grenzwert sind
aber noch auf der Dünnschichtplatte durch Absorption (UV-
Licht) erkennbar.

4.1.5 Wahl des Pharmakon

Als Medikament wurde der Tranquilizer Miltan^R (Meproba-mat) gewählt, der keinen Benzolkern enthält und von dem nicht bekannt ist, daß nach seiner Einnahme vermehrt Hippursäure ausgeschieden wird (I. KADELBURG 1971).

Summenformel: $C_9 H_{18} N_2 O_4$

Strukturformel:



Systematischer Name: 2-Methyl-2-n-propyl-1,3-propan-dioldicarbamat.

Herstellung und Vertrieb: Heinrich Mack. Nachf.
Illertissen/Bayern für
Wallace Laboratories, Division
of Carter Products Inc., USA

Indikation: Angst-, Erregungs- und Spannungszustände sowie Schlafstörungen verschiedener Ursache, prämenstruelle Spannungszustände, reaktive Depressionen, unterstützende Therapie bei emotionell bedingten Tachykardien, Asthma bronchiale, juckenden Dermatosen, Muskelspasmen vor operativen Eingriffen, Geburtserleichterung (Rote Liste).

4.2 Durchführung der Versuche

4.2.1 Leerversuch

Der Leerversuch wurde durchgeführt, um den Verlauf der individuellen Normalwerte der Hippursäureausscheidung bei dem Probanden zu ermitteln. - Dabei wurden jeweils die folgenden Werte angegeben:

Hippursäureausscheidung in mg je Portion Urin

Hippursäureausscheidung in mg % je Portion Urin

Hippursäureausscheidung in mg pro Tag.

Der Versuch erstreckte sich über einen Zeitraum von 12 Tagen, wobei folgende Bedingungen auferlegt wurden:

Ein achttägiges medikamentenfreies Intervall vor Versuchsbeginn.

Ernährung durch Normalkost. - In einem "Kostplan" wurden Datum, Menge und Art der Speisen und Getränke festgehalten.

Sammeln jeder einzelnen Urinportion mit Angabe über Datum, Uhrzeit und Menge.

Sofortige Aufarbeitung des Harns - in Ausnahmefällen Kühlung bis zur Untersuchung.

Keine Medikamenteneinnahme während des Leerversuchs.

4.2.2 Versuch mit Miltaun^R

Nach Abschluß des Leerversuches wurden 400 mg Miltaun eingenommen und über weitere neun Tage die Hippursäureausscheidung verfolgt.

Die übrigen Bedingungen sind mit denen im Leerversuch identisch.

Medikamenteneinnahme:

In diesem Fall: 1 Drag. Miltaun^R = 400 mg
morgens: 09.10 Uhr.

Eine über mehrere Stunden andauernde leichte Somnolenz wurde unter Überwachung in Kauf genommen, da es für den Versuch von Vorteil erschien, während der medikamentös beeinflussten Phase mehrere Urinproben zu erhalten.

4.3 Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse

In den beiden folgenden Tabellen 5 und 6 sind alle beim Leerversuch und beim Versuch mit Miltaun^R gemessenen und errechneten Werte zusammengestellt.

Tabelle 5 Zusammenfassung der im Leerversuch ermittelten Werte

	Datum und Uhrzeit der Urinprobe		Hippursäure µg/ml	Urin- menge ml	Hippursäure der Urinprobe mg % Gesamt (mg)		Tagesmenge an Hippursäure (mg)
	Datum	Uhrzeit			mg %	Gesamt (mg)	
A!	24.3.1971	08.20	13,8	640	41,4	264,96	854,88
	24.3.1971	15.00	14,1	400	35,25	141	
	24.3.1971	22.20	17,2	580	77,40	448,92	
	25.3.1971	09.10	16,9	560	67,6	378,56	775,05
	25.3.1971	15.35	15,8	370	23,7	87,69	
A!	25.3.1971	24.00	19,3	640	48,25	308,8	
	26.3.1971	08.45	16,6	620	41,5	257,3	882,23
	26.3.1971	15.50	16,2	360	56,7	204,12	
	26.3.1971	23.30	16,9	830	50,7	420,81	
	27.3.1971	03.30	13	660	26	171,6	935,835
	27.3.1971	10.30	16,2	310	89,1	276,21	
	27.3.1971	16.10	16	350	32	112	
	27.3.1971	24.00	16,9	890	42,25	376	
	28.3.1971	11.45	15,6	380	93,6	355,68	690,79
	28.3.1971	20.10	14,1	740	21,15	156,51	
	28.3.1971	24.00	15,2	470	38	178,6	
A!	29.3.1971	09.10	17,6	240	132	316,8	811,8
	29.3.1971	16.10	15,6	380	39	148,2	
	29.3.1971	23.10	17	510	68	346,8	

A! = Alkoholeinnahme

Tabelle 5 Zusammenfassung der im Leerversuch ermittelten Werte

	Datum und Uhrzeit der Urinprobe		Hippur- säure µg/ml	Urin- menge ml	Hippursäure der Urinprobe		Tagesmenge an Hippursäure (mg)
	Datum	Uhrzeit			mg %	gesamt (mg)	
	30.3.1971	09.30	16,4	360	65,6	236,16	877,98
	30.3.1971	17.40	17	380	110,5	419,9	
	30.3.1971	22.45	14,6	380	58,4	221,92	
	31.3.1971	09.10	15,6	330	46,8	154,44	669,37
	31.3.1971	15.15	14,1	620	35,25	218,55	
A!	31.3.1971	23.00	14,6	580	51,1	296,38	
	1.4.1971	09.20	13,5	480	33,75	162	610,63
	1.4.1971	15.05	14,3	460	50,05	230,23	
A!	1.4.1971	20.45	16	390	56	218,4	
	2.4.1971	00.30	15	630	45	283,5	1159,365
	2.4.1971	01.30	11,1	810	5,5	44,955	
	2.4.1971	10.30	17,8	510	80,1	408,51	
A!	2.4.1971	21.30	17,6	480	88	422,4	1043,365
	3.4.1971	00.05	17,8	400	71,2	284,8	
	3.4.1971	09.15	17	520	42,5	221	
A!	3.4.1971	19.10	16,9	490	67,6	331,24	653,68
	3.4.1971	23.30	13,1	630	32,75	206,325	
	4.4.1971	00.45	17,2	750	8,6	64,5	
	4.4.1971	09.30	17,6	390	79,2	308,88	
	4.4.1971	15.10	17,2	500	17,2	86	
	4.4.1971	22.15	13,4	580	33,5	194,3	

A! = Alkoholeinnahme

Tabelle 6 Zusammenfassung der im Versuch mit Miltaun R
ermittelten Werte

	Datum und Uhrzeit der Urinprobe		Hippur- säure µg/ml	Urin- menge ml	Hippursäure der Urinprobe		Tagesmenge an Hippursäure (mg)
	Datum	Uhrzeit			mg %	gesamt(mg)	
A!	19.4.1971	07.30	18,4	160	110,4	176,64	625,73
	19.4.1971	15.00	17,2	350	55,9	195,65	
	19.4.1971	23.20	17,6	360	70,4	253,44	
	20.4.1971	08.45	17,2	320	43	137,60	316,355
	20.4.1971	13.30	19,8	360	9,9	35,64	
	20.4.1971	21.45	14,1	290	49,35	143,115	
A!	21.4.1971	07.15	17	410	80,75	331,075	790,355
	21.4.1971	14.15	16,6	400	29,05	116,2	
	21.4.1971	21.30	18,3	360	64,05	230,58	
	21.4.1971	23.30	18	500	22,50	112,5	470,63
	22.4.1971	08.10	18,8	650	32,9	213,85	
A!	22.4.1971	18.00	17,8	380	35,6	135,28	
	22.4.1971	23.00	16,2	300	40,5	121,50	452,589
	23.4.1971	08.00	16,6	520	24,90	129,48	
	23.4.1971	15.45	16,9	290	25,35	73,515	
	23.4.1971	21.45	16,6	850	24,90	211,65	459,21
A!	23.4.1971	23.00	18,6	850	4,464	37,944	
	24.4.1971	07.30	17,2	560	25,8	144,48	
	24.4.1971	16.00	18,3	260	27,4	71,37	459,21
	24.4.1971	23.30	16,9	320	76,05	243,36	

A! = Alkoholeinnahme

Tabelle 6 Zusammenfassung der im Versuch mit Miltäun^R
ermittelten Werte

	Datum und Uhrzeit der Urinprobe		Hippur- säure µg/ml	Urin- menge ml	Hippursäure der Urinprobe		Tagesmenge an Hippursäure (mg)
	Datum	Uhrzeit			mg %	gesamt(mg)	
A!	25.4.1971	11.30	18,3	210	128,1	269,01	553,354
	25.4.1971	18.20	16,9	480	20,28	97,344	
	25.4.1971	22.00	17	550	34	187,000	
	26.4.1971	01.00	17	660	14,45	95,37	747,4
	26.4.1971	08.50	17,6	240	123,2	295,68	
	26.4.1971	20.15	19	260	95	247	
	26.4.1971	22.45	18	450	24,3	109,35	
	27.4.1971	07.50	17,5	470	35	164,5	436,5
	27.4.1971	13.15	17,5	300	28	84	
	27.4.1971	21.20	16	470	40	188	

A! = Alkoholeinnahme

In Abbildung 1 ist für die Zeit des Leerversuchs die Ausscheidung der Hippursäure in mg je Portion Urin graphisch wiedergegeben.

Abbildung 2 gibt die Hippursäuremenge in mg % je Portion Urin wieder, die während des Leerversuchs ausgeschieden wurde.

In Abbildung 3 ist die während des Leerversuchs ausgeschiedene Hippursäuremenge in mg pro Tag graphisch dargestellt.

Abbildungen 4, 5 und 6 geben die entsprechenden Werte für den Versuch mit Miltaun^R wieder.

Abb. 1

Leerversuch: Hippursäureausscheidung in mg je Portion Urin

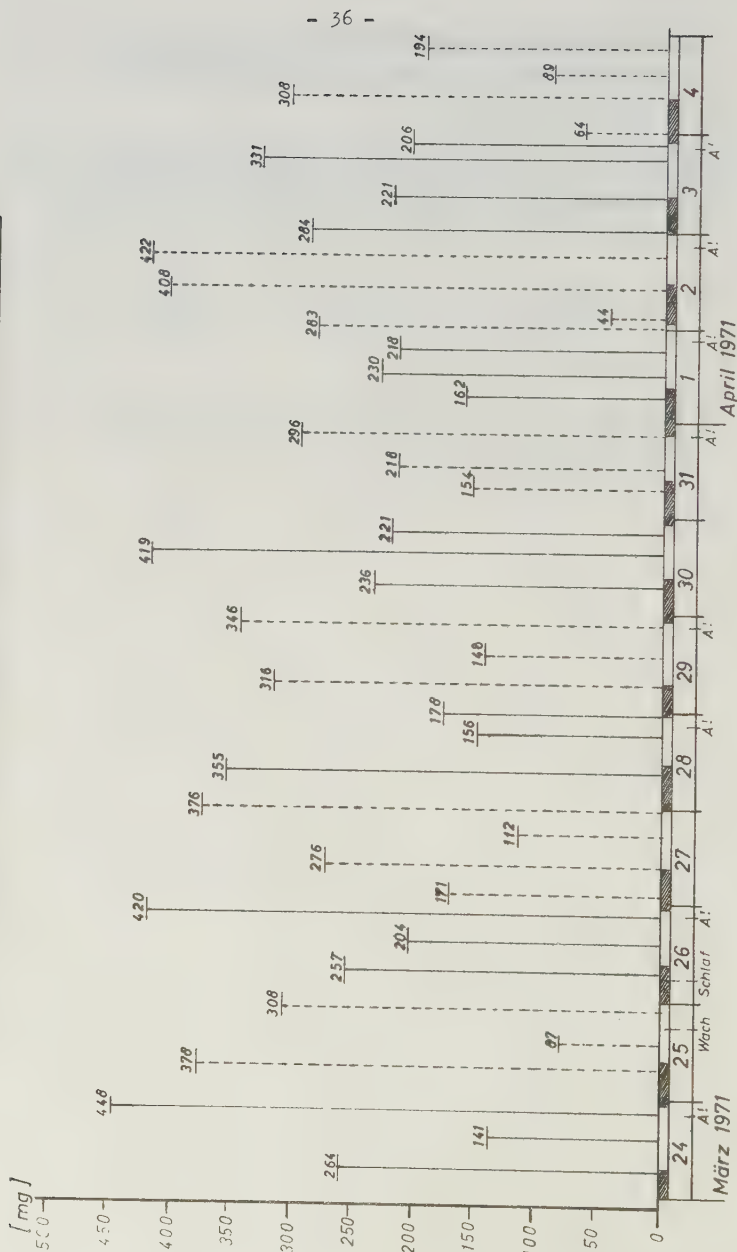


Abb. 2

Leerversuch: Hippursäureausscheidung in mg% je Portion Urin

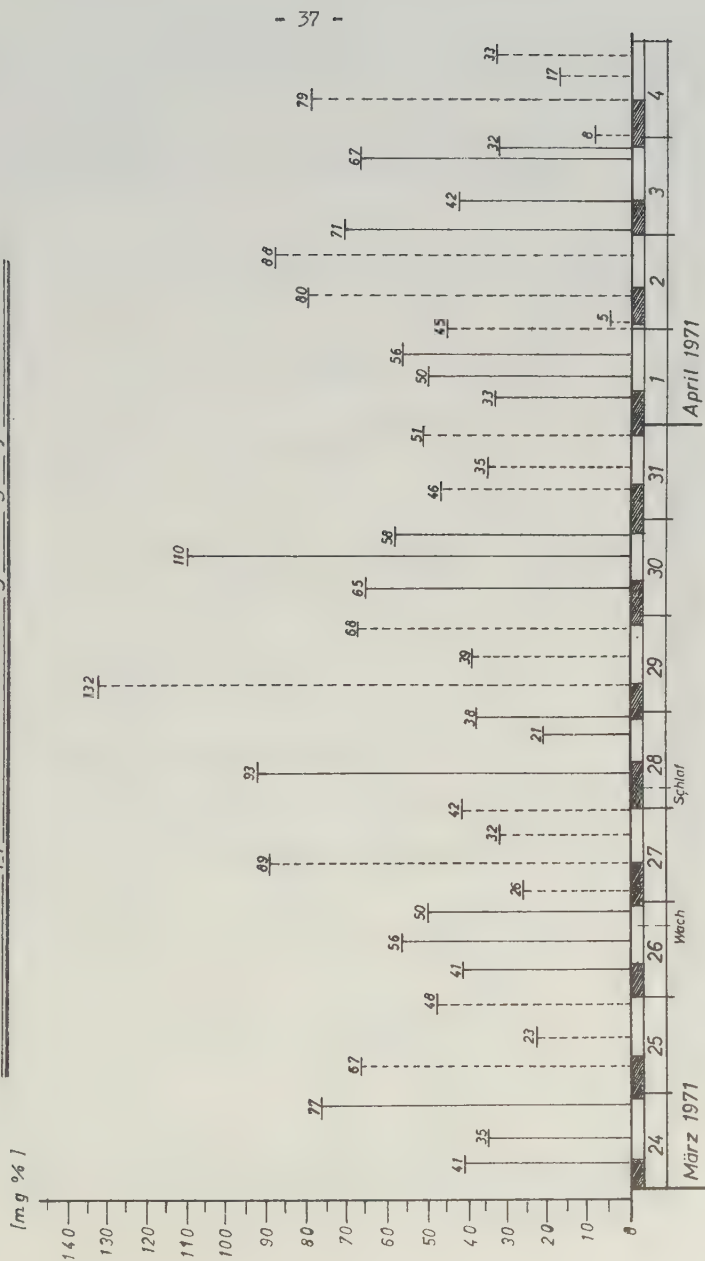


Abb. 3

Leerversuch: Hippursäureausscheidung in mg pro Tag

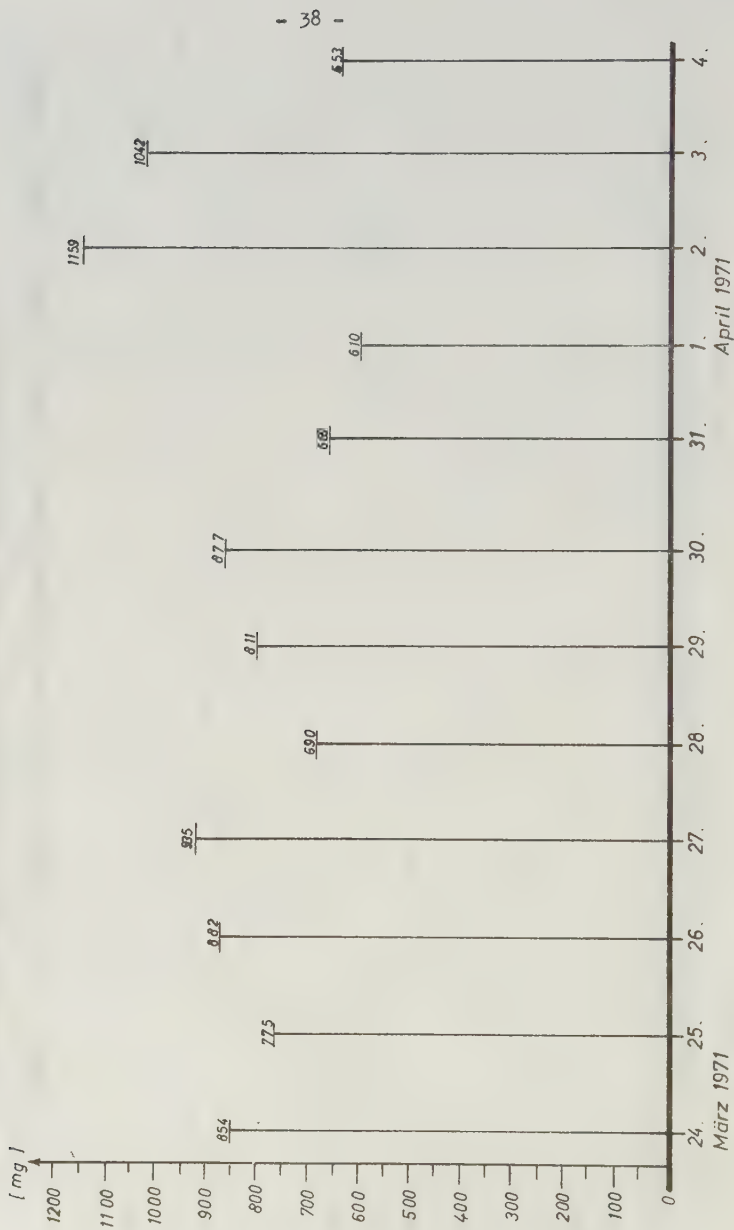
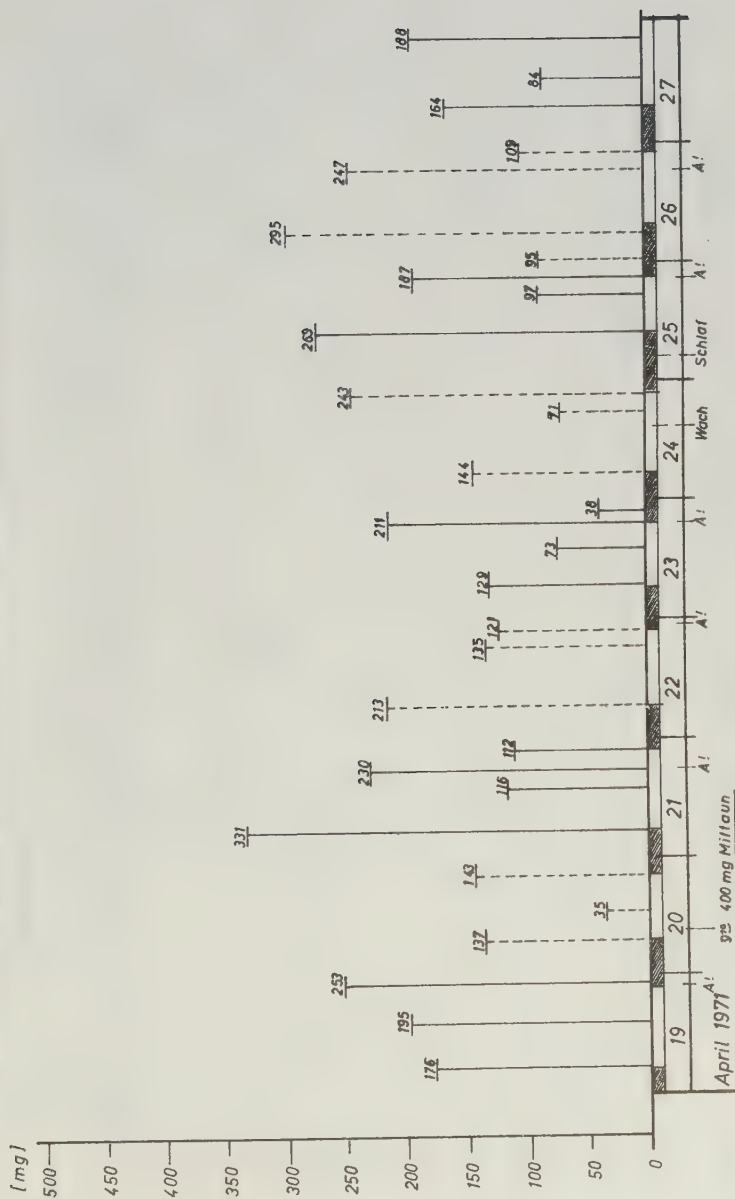


Abb. 4

Versuch mit Miltaun: Hippiersäureausscheidung in mg je Portion Urin

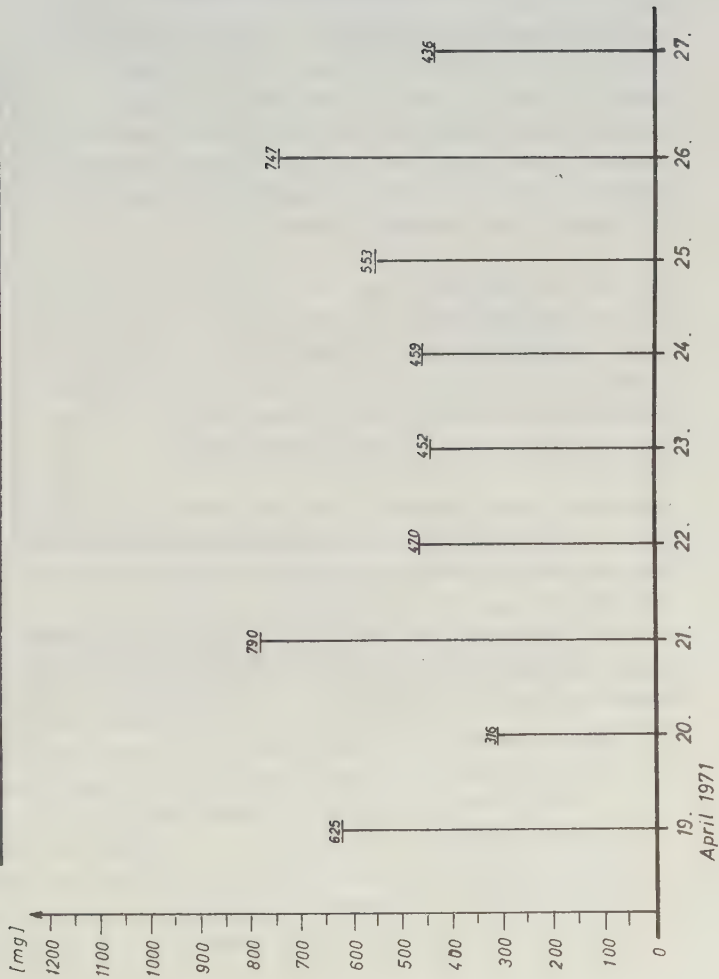


Versuch mit Miltaun: Hippursäureausscheidung in mg% je Portion Urin



Abb. 6

Versuch mit Miltaun: Hippursäureausscheidung in mg pro Tag



5. Diskussion

5.1 Leerversuch

5.1.1 Hippursäureausscheidung in mg je Portion Urin

(Abb. 1 S. 36).

Die niedrigste Hippursäuremenge, die mit einer Portion Urin ausgeschieden worden ist, beträgt 44 mg, während der Maximalwert mit 448 mg über das 10-fache hinausgeht. -

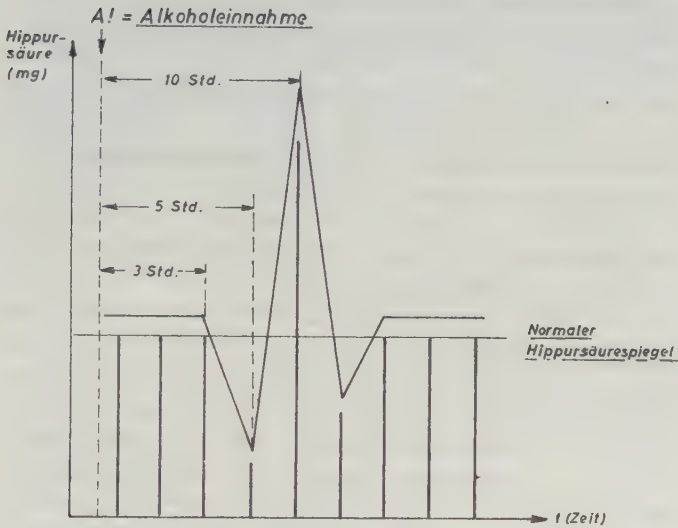
Dabei darf dem Minimalwert keine allzu große Bedeutung beigemessen werden, weil noch drei andere Werte im Bereich von 60 - 90 mg liegen. Die oben genannte Schwankungsbreite muß als physiologisch angesehen werden.

Ein "Tag-Nacht-Rhythmus" ist in der Hippursäureausscheidung nicht zu erkennen. Wohl aber fällt auf, daß eine gewisse Regelmäßigkeit bezüglich des "Wach-Schlaf-Rhythmusses" festzustellen ist: Der Urin, der unmittelbar vor dem Schlafengehen gelassen wurde, enthält größere Hippursäuremengen als der "Morgenurin" direkt nach dem Aufstehen.

Trotz eines exakt geführten Kostplanes können keine Angaben darüber gemacht werden, ob die Einnahme eines Nahrungsmittels bei einer bestimmten Urinprobe zu einer erhöhten bzw. erniedrigten Hippursäureausscheidung geführt hat. Es ist lediglich festzustellen, daß sich nach Genuß von größeren Mengen Bier (über 0,5 l), Wein (2 - 3 Schoppen) oder anderer Alkoholgetränke die Hippursäureausscheidung änderte, was in Abbildung 7 dargestellt ist.

Abb. 7

Einwirken von Alkohol auf die
Hippursäureausscheidung



Die ausgeschiedene Hippursäuremenge sank ca. 2 - 3 Std. nach Alkoholeinnahme auf ein Minimum ab. Es folgte eine "überschießende Reaktion" (maximale Hippursäureausscheidung!) mit erneutem Absinken und Einpendeln auf die Werte der durchschnittlich ausgeschiedenen Hippursäuremenge. Dieser Effekt wurde siebenmal während des Leerversuches und sechsmal für die Dauer des Versuches mit Miltaun^R registriert und steht in Einklang mit den Beobachtungen von CHILDS (1964). Eine Klärung über das Einwirken von Alkohol auf die Hippursäureausscheidung muß jedoch einer anderen Arbeit überlassen werden.

5.1.2 Hippursäureausscheidung in mg % je Portion Urin

(Abb. 2 S. 37).

Die Konzentration steht sehr oft in keiner direkten Beziehung zu der ausgeschiedenen Gesamtmenge. Eine hohe Hippursäurekonzentration darf also nicht zu dem Schluß führen, daß die ausgeschiedene Hippursäuremenge ebenfalls sehr groß ist! -

Der niedrigste Wert beträgt 5 mg %, der höchste 132 mg %.

In zwei nicht aufeinanderfolgenden Urinportionen steht die Hippursäurekonzentration also maximal in einem Verhältnis von 1:30! -

Ein "Tag-Nacht"- bzw. "Wach-Schlaf-Rhythmus" ist nicht zu erkennen.

5.1.3 Hippursäureausscheidung in mg pro Tag

(Abb. 3 S. 38).

Der Minimalwert (610 mg/die) und der Maximalwert (1159 mg/die) liegen im Bereich der Norm.

(Siehe S. 10 Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen).

Der Durchschnittswert beträgt 830,4 mg/die.

5.2 Versuch mit Miltaun^R

5.2.1 Hippursäureausscheidung in mg je Portion Urin

(Abb. 4 S. 39).

Der erste, medikamentenfreie Tag zeigt eine "durchschnittliche" Hippursäureausscheidung, deren Menge sich um 200 mg pro Urinportion bewegt. Etwa 4 1/2 Std. nach Einnahme von Miltaun werden 35 mg Hippursäure mit einer normalen Urinportion von 360 ml ausgeschieden. Dieser Wert (35 mg) ist sowohl im Leer- als auch im Miltaunversuch der absolut niedrigste! - In beiden folgenden Urinportionen (12 Std. und 21 Std. nach Einnahme von Miltaun^R) werden 143 mg und 331 mg Hippursäure gefunden, d.h. nach Erreichen eines Minimal-

wertes wird kontinuierlich der Maximalwert im Miltaun-Versuch angestrebt. Im weiteren Verlauf ist ein Absinken der Hippursäureausscheidung auf ca. 100 mg sowie ein Anstieg auf den Durchschnittswert von 200 mg zu verzeichnen. Die ausgeschiedene Hippursäuremenge schwankt in den folgenden sechs Tagen zwischen 38 mg und 295 mg, wobei - wie für den Leerversuch - gilt: Mit Sicherheit läßt sich keine Beziehung zwischen der Nahrungsaufnahme und der ausgeschiedenen Hippursäuremenge herstellen. (Ausnahme: Alkohol!?). - Ein "Tag-Nacht-Rhythmus" ist in der Hippursäureausscheidung ebenfalls nicht zu erkennen.

Überraschend ist folgende Feststellung:

Sowohl im Leerversuch als auch vor der Miltaun-Einnahme enthält die letzte Urinprobe der Versuchsperson vor dem Schlafengehen eine größere Hippursäuremenge als die erste nach dem Aufstehen. Nach der Miltaun-Einnahme kommt es genau zu einer Umkehrung der Verhältnisse.

5.2.2 Hippursäureausscheidung in mg % je Portion Urin (Abb. 5 S. 40).

Miltaun^R hat keinen wesentlichen Einfluß auf die Hippursäureausscheidung (in mg %). Gegenüber dem Leerversuch ist kein Unterschied festzustellen. - Der niedrigste Wert liegt bei 4 mg %, während der Maximalwert mit 128 mg % zu verzeichnen ist. - Ein "Tag-Nacht"- oder "Wach-Schlaf-Rhythmus" ist nicht zu erkennen.

5.2.3 Hippursäureausscheidung in mg pro Tag (Abb. 6 S. 41).

Der Minimalwert (316 mg) ist an dem Tag der Miltauneinnahme zu verzeichnen, während der Maximalwert mit 790 mg am folgenden Tag erreicht wird. Die weiteren vier Tagesmengen der ausgeschiedenen Hippursäure bleiben im Bereich von 450 mg bis 550 mg unter dem "Tagesschnitt" im Leerversuch. Die erneute erhöhte Ausscheidung ist wahrscheinlich auf Alkoholge-

nuß zurückzuführen ("überschießende Reaktion") mit der anschließenden verringerten Hippursäureausscheidung (Erschöpfung des Entgiftungsmechanismus?). -

Bei den Versuchsreihen (Hippursäureausscheidung in mg pro Tag im Leerversuch und im Versuch mit Miltan^R), die statistisch nach dem F.-Verfahren geprüft sind, ist bei 99 %-iger Sicherheit kein Signifikanzunterschied vorhanden. Werden jedoch die höchsten Werte (Abb. 3 und 6 S. 38/41) ausgelassen, so erhält man einen signifikanten Unterschied mit 95 %-iger Sicherheit.

6. Zusammenfassung

Im 1. Teil der vorliegenden Arbeit wurde in Anlehnung an die Dissertation von I. KADELBURG auf die Komponenten der Hippursäure, ihre Synthese, ihre Eigenschaften sowie auf die Hippursäureausscheidung beim Menschen und auf Faktoren, welche diese beeinflussen, eingegangen. - Daraus ist die Problemstellung dieser Arbeit gewählt, die einer Klärung zugeführt werden sollte:

Bestimmung der Normalwerte der Hippursäureausscheidung für die Versuchsperson

Die im Leerversuch (ohne Medikamenteneinnahme!) eruierten Werte sind den Literaturangaben in Tabelle 7 gegenübergestellt.

Tabelle 7 Gegenüberstellung der eigenen Werte und der
Literaturangaben

	Versuchsperson	Literaturangaben
<u>Tagesmittelwert der ausgeschiedenen Hip- pursäuremenge</u>	0,83 g	0,7 g (LANG u. LEHNARTZ - 1953) 0,392 g (VAN SUMERE u. Mitarbeiter - 1969)
Hippursäuremenge pro Liter Urin (Durch- schnitt).	483 mg (♂)	301 mg (♂) (IKEDA u. OHTSUJI - 1969)
Maximal an einem Tag ausgeschiedene Hip- pursäuremenge	1,15 g	1 g (KADELBURG - 1971)

"Tag-Nacht-Rhythmus"

GEORGI beschrieb 1950 einen 24-stündigen Rhythmus der Hippursäureausscheidung, wobei sie zwischen 23.00 Uhr und 03.00 Uhr erniedrigt gewesen sein soll. - Ein solcher Rhythmus läßt sich in beiden Versuchsreihen nicht feststellen, wohl aber ein "Wach-Schlaf-Rhythmus";

Die Hippursäureausscheidung war (unabhängig von der Zeit!) unmittelbar vor dem Schlafengehen größer als während der Schlafenszeit. (Der Urin, der nach dem Aufstehen gelassen wurde, enthielt also weniger Hippursäure, als derjenige, den die Versuchsperson vor der Nachtruhe "produzierte"). - Die Einnahme von Miltaun^R bewirkte eine Umkehr des beschriebenen Phänomens. Eine Erklärung kann an dieser Stelle nicht dafür gegeben werden.

Einfluß von Miltaun^R (Meproamat) auf die Hippursäure-
ausscheidung

Nach der Einnahme von Miltaun^R (wie auch von Alkohol) ist ein charakteristischer Verlauf in der Hippursäureausscheidung zu erkennen:

4 1/2 Std. nach Einnahme des Tranquillizers ist die Hippursäureausscheidung deutlich vermindert - nach 21 Std. erhöht. Dieses "Phänomen der überschießenden Werte" wurde schon 1952 von LEVI und SAVICH beschrieben: Der Körper versucht bei Anfallen toxischer Substanzen (Medikamente, Alkohol!) zunächst die Entgiftung anzukurbeln. Dafür muß Glykoll mobilisiert werden, um die "Endotoxikose" zu beherrschen.

Die folgende erniedrigte Hippursäureausscheidung läßt sich - wie schon erwähnt - vielleicht in einer Erschöpfung des Entgiftungsmechanismus interpretieren. -

Beide nach dem F.-Verfahren statistisch geprüften Versuchsreihen weisen bei 99 %-iger Sicherheit keinen Signifikanzunterschied auf. Berücksichtigt man jedoch die höchsten Werte nicht (Abb. 3 und 6 S. 38/41), so ist ein signifikanter Unterschied mit 95 %-iger Sicherheit vorhanden.

Die augenscheinlich deutlich erniedrigte Hippursäureausscheidung in der Folgezeit nach der Miltauneinnahme läßt sich statistisch nicht in vollem Maße belegen.

Abschließend ist hervorzuheben, daß entgegen den Angaben von K. WALZ (1954) in einem 21-tägigen Zeitraum (beide Versuchsreihen!) mit einer empfindlichen Untersuchungsmethode (Nachweisgrenze mit UV-Lampe 1 - 2 µg/ml Benzoesäure) nie Benzoesäure in frischem, angesäuerten Urin gefunden wurde, d.h. primär wurde nie Benzoesäure vom Körper ausgeschieden.

7. Literaturverzeichnis

ADAMSON, R.H., J.W. BRIDGES, M.E. EVANS, R.T. WILLIAMS:

Species differences in the aromatization of
quinic acid in vivo and the role of gut bacteria
Biochem.J. 116, 437-443 (1970)

ALGERI, E.J. and WALKER, I.T.:

Paper chromatography for identification of
the common barbiturates.

Amer. I. Clin. Path. 22, 37 (1952)

ALMQUIST, H.J.:

Principles of amino acid balance

Arch.Biochem. 46, 250-251 (1953)

ANONYMUS:

Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen

7. Auflage, Pharma,

Basel 1968

BERNHARD, K., J.P. VUILLEUMIER, G. BRUBACHER:

Zur Frage der Entstehung der Benzoesäure im
Tierkörper

Helv.Chim.Acta. II, 1438-1444 (1955)

BODEL, Ph.T., R. COTRAN, E.H. KASS:

Cranberry juice and the antibacterial action
of hippuric acid

J. Lab. Clin.Med. 54, 881-888 (1959)

BÖHMER, A., A. JUCKENACK, J. TILLMANS:

Handbuch der Lebensmittelchemie I,

"Allgemeine Bestandteile der Lebensmittel"

Springer, Berlin 1933

BRIDGES, J.W., M.R. FRENCH, R.L. SMITH, R.T. WILLIAMS:

The fate of benzoic acid in various species
Biochem.J. 118, 47-51 (1970)

CAMIEN, M.N., A.V. FOWLER, M.S. DUNN:

Determination of apparent hippuric acid and
free glycine in urine by microbiological assay
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 102, 104-107 (1959)

CHILDS, A.W.:

Effects of ethanol on formation of hippuric
acid by the liver
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 161, 881-884 (1964)

COTRAN, R., M.I. KENDRICK, E.H. KASS:

Role of intestinal bacteria in aromatization
of quinic acid in man and guinea pig
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 104, 424-426 (1960)

DEISEL, K.:

Untersuchung zur Frage der Ausscheidung von
Bromdiaethylacetylcarbamid im Harn
Erlangen. Med. F. Diss. (1955)

DERACHE, R., J. GOURDON:

Métabolisme d'un conservateur alimentaire:
l'acide parahydroxybenzoïque et ses esters
Food.Cosmet.Toxic. 1, 189-195 (1963)

DESPOPOULOS, A.:

Congruence of excretory function in liver and
kidney: hippurates
Amer.J.Physiol. 210, 760-764 (1966)

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Ein Lehr- und Handbuch
für Ärzte, Biologen und Chemiker".

I, Springer,

Berlin, Heidelberg, New York 1951

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel"

II, 1a, Springer,

Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954 a

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel"

II, 1b, Springer,

Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954 b

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel"

II, 2a, Springer

Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel"

II, 2b, Springer

Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel"

II, 2d, Springer

Berlin, Heidelberg, New York 1966

GARFINKEL, D., A. LAJTHA:

A metabolic inhomogeneity of glycine in vivo

J. Biol.Chem. 238, 2429-2434 (1963)

GEORGI, F.:

Konstitutionspathologische Probleme bei
endogenen Psychosen
Arch.Psychiat. Nervenkr. 185, 603-618 (1950)

HALLMANN, L.:

Klinische Chemie und Mikroskopie
10. Auflage Thieme
Stuttgart 1966

IKEDA, M., H. OHTSUJI:

Hippuric acid, phenol and trichloracetic acid
levels in urine of Japanese subjects with no
known exposure to organic solvents
Brit.J.Industr.Med. 26, 162-164 (1969)

JOHANNSEN, W.J., S.H. FRIEDMANN, E.I. FELDMANN, A. NE-
GRETE:

A re-examination of the hippuric acid-anxiety
relationship
Psychosom.Med. 24, 569-578 (1962)

KADELBURG, I.:

Die Hippursäureausscheidung im Urin
Dissertation Erlangen 1971

LA DOU, J., G.L. ELLMAN, E. CALLAWAY, I.F. EDMINSTER,
R.L. CHRISTENSEN:

Correlates of manifest anxiety
J. Psychosom.Res. 6, 41-47 (1962)

LANG, K.:

Verträglichkeit der Benzoesäure
Ztschr. Lebensmittelunters.Forsch. 112, 394-403
(1960)

LANG, K., E. LEHNARTZ:

Hoppe Seyler/Thierfelder
Handbuch der physiologischen und pathologisch-
chemischen Analyse. V. "Untersuchungen der Or-
gane, Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen."
10. Auflage.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953

LOWE, G., A. WILLIAMS:

Papain catalysed hydrolysis of some hippuric
esters
Biochem. J. 96, 199-204 (1965)

MØLLER, K.O.:

Pharmakologie
4. Auflage, Benno Schwabe & Co,
Basel/Stuttgart 1961

PAGNOTTO, L.D., L.M. LIEBERMAN:

Urinary hippuric acid excretion as an index of
toluene exposure
Amer.Industr.Hyg.Ass.J. 28, 129-134 (1967)

RAUEN, H.M.:

Biochemisches Taschenbuch
Springer, Münster 1956

RÖMPP, H.:

Chemie Lexikon
6. Auflage, Franckh'sche Verlagsbuchhandlung
Stuttgart 1966

SCHACHTER, D.:

The chemical estimation of acyl glucuronides
and its application to studies on the
metabolism of benzoate and salicylate in man
J.Clin.Invest. 36, 297-302 (1957)

SCHANKER, L.A., D.J. TOCCO, B.B. BRODIE,
C.A.M. HOGGEN:

Absorption of drugs from the rat small
intestine
J. Pharmacol.Exp.Ther. 123, 81-88 (1958)

SCHMIDT, G.:

Vorkommen und Ausscheidung von -Äthyl- -
oxybuttersäure nach Adalinaufnahme.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol.
229, 67-74 (1956)

STROHMEYER, G., V. KLINGMÜLLER:

Über Kupplungsprodukte aus Glutaminsäure,
Glutamin, Asparagin und aromatischen Carbon-
säuren
Clin-Chim.Acta 9, 285-291 (1964)

STRUWE, F.E.:

Untersuchungen an Schizophrenen mit der kom-
binierten Hippursäureprobe und mit Serumla-
bilitätsreaktionen
Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld, 2,
1-79 (1953)

TEUCHY, H., C.F. VAN SUMERE:

Quantitative thin-layer chromatographic
determination of hippuric acid in rat urine
Clin.Chim.Acta. 25, 79-86 (1969)

VAN SUMERE, C.F., H. TEUCHY, H.PE, R. VERBEKE,
J. BEKAERT:

Quantitative investigation on the hippuric acid
formation in healthy and diseased individuals
Clin.Chim.Acta. 26, 85-88 (1969)

VOGEL, G., J. STOECKERT, U. TERVOOREN:

Hemmung renal tubulärer Substanztransporte durch
Diuretica
Naunyn Schmiedeberg Arch.Pharm.Exp.Path. 255,
245-253 (1966)

VOLLGRAFF, G.:

Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität ver-
schiedener Formen der multiplen Sklerose im
kombinierten Hippursäuretest
Psychiat.Neurol. 154, 50-60 (1967)

WALZ, K.E.:

Beitrag zur Frage der Ausscheidung und des
Nachweises von Adalin im Harn.
Erlangen Med. F. Diss. 1954

WEBB, R.E., E. SHAH, E.L.R. STOKSTAD:

Effect of folic acid and vitamin B₁₂ on
excretion of hippuric acid and formimino-
glutamic acid
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 121, 19-24 (1966)

WEISS, G.:

Diagnostische Bewertung von Laborbefunden
J.F. Lehmann,
München 1970

WILLIAMS, R.T.:

Detoxication Mechanisms

2. Auflage, Chapman & Hall, LTD

London 1959

ZIENER, H.:

Dissertation Erlangen (in Vorbereitung)

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig möchte ich sehr herzlich danken für die Arbeitsmöglichkeiten in seinem Institut, für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Dr. Geldmacher - von Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, die wertvollen Hinweise und die ständige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 27. Dezember 1947 wurde ich, Rolf Piechotka, als Sohn des Klempnergesellen Kurt Piechotka und seiner Frau Käthe, geborene Patzwahl, in Flensburg geboren. Ich bin evangelisch.

Der Arbeitsstellenwechsel meines Vaters bedingte einen Umzug nach Jever i.O., wo ich am 19.4.1954 in die erste Klasse der Volksschule eingeschult wurde und vier Grundschuljahre absolvierte. Nach bestandener Aufnahmeprüfung kam ich Ostern 1958 in die fünfte Klasse des dortigen Gymnasiums. Im gleichen Jahr erfolgte durch die Versetzung meines Vaters als Berufssoldat ein erneuter Umzug nach Wilhelmshaven. Dort wurde ich Schüler des Max-Planck-Gymnasiums - eine mathematisch-naturwissenschaftliche Schule. Die abermalige Umsiedlung meines Vaters nach Zetel im Jahre 1963 hatte keine Umschulung zur Folge. Ich durchlief ohne Unterbrechung sämtliche Klassen und bestand im Herbst 1966 die Reifeprüfung.

Am 3.10.1966 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen, wo ich meinen Wehrdienst als Reserveoffiziersanwärter in der Sanitätstruppe ableistete.

Im Herbst 1967 begann ich das Medizinstudium in Erlangen, absolvierte 1968 den naturwissenschaftlichen Abschnitt und 1970 die Ärztliche Vorprüfung.

